

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. April 2004 (01.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/026356 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61L 29/08, 29/14, 31/10, 31/14, G03F 7/028
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008180
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
24. Juli 2003 (24.07.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
102 38 559.9 22. August 2002 (22.08.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Else-Kröner-Strasse 1, 61352 Bad Homburg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DRÖSCHEL, Stefan [DE/DE]; Lisbet-Dill-Strasse 8, 66125 Saarbrücken (DE). FISLAGE, Rainer [DE/DE]; Max-Müller-Strasse 23, 66606 St. Wendel (DE).
- (74) Anwalt: HOCK, Joachim; Müller-Boré & Partner, Grafinger Strasse 2, 81671 München (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR IMMOBILIZING HYDROGEL-BONDING POLYMERS ON POLYMER SUBSTRATE SURFACES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR IMMOBILISIERUNG VON HYDROGEL-BILDENDEN POLYMEREN AUF POLYMERSUBSTRATOBERFLÄCHEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for immobilizing a polymeric hydrogel on a corresponding polymer substrate surface and a polymer substrate, at least some areas of the surface of which are provided with an immobilized polymeric hydrogel layer. The invention particularly applies to the area of medical technology as a biocompatible hydrogel coating, for example as a coating of surfaces that are in contact with blood, e.g. during hemodialysis, and as a coating of urinary catheters, venous catheters, stents, and other surfaces.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer entsprechenden Polymersubstratoberfläche, sowie ein Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist. Insbesondere findet die vorliegende Erfindung als biokompatible Hydrogelbeschichtung im Bereich der Medizintechnik Anwendung, beispielsweise als Beschichtung von blutkontaktierenden Oberflächen, wie bei der Hämodialyse, sowie als Beschichtung von Harnkathetern, Venenkathetern, Stents und anderen Oberflächen.

WO 2004/026356 A1

## Verfahren zur Immobilisierung von Hydrogel-bildenden Polymeren auf Polymersubstratoberflächen

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer entsprechenden Polymersubstratoberfläche, sowie ein Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist. Insbesondere findet die vorliegende Erfindung als biokompatible Hydrogelbeschichtung im Bereich der Medizintechnik Anwendung, beispielsweise als Beschichtung von blutkontaktierenden Oberflächen, wie bei der Hämodialyse, sowie als Beschichtung von Harnkathetern, Venenkathetern, Stents und anderen Oberflächen.

10

Hydrogelbeschichtungen werden zur Verbesserung der Biokompatibilität von Oberflächen eingesetzt, die in Kontakt mit Körperflüssigkeiten, insbesondere Blut, gebracht werden. Derartige Hydrogelbeschichtungen sollen dabei die Belegung der Oberflächen mit Zellen und Proteinen vermindern, die zur Aktivierung körpereigener Abwehrsysteme gegen Fremdmaterialien führen bzw. die Blutgerinnung fördern. Darüber hinaus werden derartige Hydrogelbeschichtungen zur Erhöhung der Gleitfähigkeit und Verbesserung der Benetzbarkeit für wässrige Lösungen auf das entsprechende Substrat aufgebracht.

20

Bekannte Beispiele für die dazu verwendeten Hydrogele sind Polyethylenglykol (PEG) sowie Polyvinylpyrrolidon (PVP), die bereits bei der Herstellung entsprechender medizintechnischer Produkte in die Matrix der jeweiligen Basispolymeren eingelagert werden. Wenn die dabei verwendeten Basispolymere in geschmolzener oder gelöster Form mit den Hydrogelverbindungen nicht mischbar sind, können die Substratoberflächen nachträglich damit beschichtet werden.

25

30

Zur kovalenten Fixierung derartiger Hydrogele an das zu behandelnde Substrat sind verschiedene Verfahren bekannt. So wird beispielsweise kurzweilige elektro-

- 2 -

magnetische Strahlung im  $\gamma$ -Strahlungs- bzw. Röntgenbereich eingesetzt, die eine Fixierung der Hydrogele auch auf chemisch wenig reaktiven Oberflächen ermöglicht. Dabei werden häufig reaktive Zwischenprodukte in der Tiefe der verwendeten Basispolymere erzeugt. Ferner können die Farbe und die mechanische Stabilität des Produktes nachteilig verändert werden.

Bei rein chemischen Immobilisierungsverfahren werden im allgemeinen wenig reaktive Substratmaterialien durch aggressive Reagenzien wie z.B. Chlorsulfonsäure aktiviert, um anschließend Liganden auf der zu beschichtenden Oberfläche zu binden. Dabei ergeben sich insbesondere produktionstechnische Probleme mit aggressiven bzw. toxischen Reagenzien. Gerade im Fall von Polyvinylpyrrolidon erweist es sich jedoch als schwierig, ein entsprechendes Hydrogel auf Polymer-substratoberflächen wie z.B. Polypropylen (PP) oder Polyvinylchlorid (PVC) zu binden.

In US-A-6,159,645 wird ein Verfahren zur Quervernetzung von Polyvinylpyrrolidon bei der Herstellung von Bildröhren in der Elektroindustrie beschrieben, worin das Natriumsalz der 4,4'-Diazidostyrol-2,2'-disulfonsäure als Photoinitiator eingesetzt wird. Dieses Natriumsalz ist jedoch aus toxikologischen Gründen für die Herstellung medizintechnischer Produkte bedenklich.

Vitamin B2 (Riboflavin) ist bereits seit langem als Photoinitiator für die Polymerisation von reaktiven Monomeren wie Acrylamid oder Vinylpyrrolidon bekannt (vgl. US-A-2,850,445). Nach UV-Bestrahlung der in homogener Lösung vorliegenden Monomer/Initiator-Gemische werden die entsprechenden Hydrogele gebildet, die insbesondere bei einer Quervernetzung präzipitieren. Im vorstehenden US-Patent wird dabei die Bildung von Hydrogelen aus den Monomervorstufen vorgesehen. Besonders im Bereich der biochemischen Analytik ist der Polymerisationsstart mit Vitamin B2 als Photoinitiator bekannt. Hier werden die dadurch erzeugten Polyacrylamidgele als Matrix für die elektrophoretische Trennung von Proteinen verwendet. Bei besonders empfindlichen Proteinen wird das gebräuchlichere Ammoniumperoxodisulfat (APS)/N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin (TEMED)-Initiatorsystem durch Riboflavin ersetzt, da dieses als besonders schonend be-

kannt ist. So kann beispielsweise auch der Einschluß von lebenden Zellen in einer Hydrogelmatrix mit Riboflavin als Photoinitiator erreicht werden; vgl. US-A-6,224,893. Bei diesem Verfahren werden Gemische aus reaktiven Monomeren und Polymeren verwendet, die nach der Reaktion ein interpenetrierendes Netzwerk bilden, das die Zellen einschließt.

US 2002/0122872 A1 beschreibt ein Verfahren zur Beschichtung einer Materialoberfläche unter Verwendung von beispielsweise Thioxanthon als Photoinitiator.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein einfaches, kostengünstiges und weitgehend schonendes Verfahren zur Immobilisierung von Hydrogelen auf Polymeroberflächen bereitzustellen. Ein derartiges Verfahren soll keine nachteiligen Veränderungen der Polymeroberflächen hervorrufen und keine toxikologisch bedenklichen Initiatoren verwenden, welche die Arbeitssicherheit beim Produktionsprozeß beeinträchtigen oder als Verunreinigung in der erzeugten Hydrogelschicht verbleiben.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen gelöst.

Insbesondere wird ein Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer Polymersubstratoberfläche bereitgestellt, wobei eine Zusammensetzung, umfassend mindestens ein Hydrogel-bildendes Polymer und mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung, unter Bildung einer Hydrogelschicht mindestens bereichsweise auf die Oberfläche eines Polymersubstrats aufgebracht wird und anschließend die Hydrogelschicht einer Behandlung mit elektromagnetischer Strahlung unterworfen wird, so daß das Hydrogel auf der Polymersubstratoberfläche unter Bildung einer Hydrogelschicht darauf immobilisiert wird. Die vorliegende Erfindung stellt somit die Immobilisierung bzw. Fixierung eines bereits fertigen Hydrogels an polymere Oberflächen, im Gegensatz zu dem im Stand der Technik an sich üblichen Verfahren der Herstellung eines Hydrogels aus entsprechenden Monomeren, bereit. Erfindungsgemäß erfolgt die Immobilisierung des

Hydrogels somit, nachdem die polymere Oberfläche bereits physikalisch mit dem Hydrogel beschichtet worden ist.

Die zur Aktivierung eingesetzte elektromagnetische Strahlung unterliegt keiner  
5 Beschränkung. Grundsätzlich können Wellenlängen verwendet werden, die zur  
Anregung des Systems aus Initiator/Hydrogel-bildendes Poly-  
mer/Oberflächenpolymer geeignet sind. In einer bevorzugten Ausführungsform  
des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Immobilisierung der Hydrogelschicht  
10 nach Aufbringen und gegebenenfalls Trocknen der Hydrogel-bildenden Zusam-  
mensetzung elektromagnetische Strahlung im ultravioletten bis sichtbaren Bereich  
des Spektrums, vorzugsweise im Bereich von 170 nm bis 600 nm, eingesetzt. Al-  
ternativ kann im Rahmen der vorliegenden Erfindung auch Strahlung vergleichba-  
rer Energie, die durch Zwei-Photonenanregung erzeugt werden kann, beispiels-  
weise Laserstrahlung, eingesetzt werden.

15 Vorzugsweise ist das Hydrogel-bildende Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-, Polyal-  
kylenglykol-, Polyvinylalkohol-, Polyethylenimin- oder Polyvinylamin-Basis, mehr  
bevorzugt auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyalkylenglykol-Basis, am meisten be-  
vorzugt auf Polyvinylpyrrolidon-Basis.

20 Das Polymer auf Polyvinylpyrrolidon (PVP)-Basis schließt Polyvinylpyrrolidon, Po-  
lyvinylpyrrolidon enthaltende Copolymere und Derivate des Polyvinylpyrrolidons  
bzw. deren Copolymere ein. Der K-Wert des Polymers auf Polyvinylpyrrolidon-  
Basis unterliegt keiner spezifischen Beschränkung. Vorzugsweise weist das Po-  
25 lymer auf Polyvinylpyrrolidon-Basis einen K-Wert im Bereich von 15 bis 120, be-  
sonders bevorzugt einen K-Wert bei 120, auf. Der K-Wert ist ein Maß für das Mo-  
lekulargewicht (H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und  
71 bis 74). Der K-Wert der Polymeren kann über Startermenge, Temperatur und  
pH-Wert im Rahmen der Polymerisationsbedingungen des in der vorliegenden  
30 Erfindung einzusetzenden PVP-Polymers eingestellt werden. Erfindungsgemäß ist  
es auch möglich, Polyvinylpyrrolidon enthaltende Copolymere einzusetzen. Es ist  
dabei bevorzugt, daß wenigstens 50 %, mehr bevorzugt 75 %, der Monomerein-  
heiten in derartigen Copolymeren Vinylpyrrolidon-Monomer sind. Als Comonome-

re können beispielhaft Vinylacetat und Vinylether angeführt werden. Als Derivate des Polyvinylpyrrolidons können beispielsweise solche Derivate eingesetzt werden, die befähigt sind, physiologische Reaktionen zu verändern oder zu modulieren. Dies schließt insbesondere Verbindungen ein, welche die Blutgerinnung oder Funktionen des Immunsystems beeinflussen können. Als solche Polyvinylpyrrolidonderivate können beispielsweise Oligosaccharid-substituierte PVP-Polymere und Peptid-substituierte PVP-Polymere angeführt werden. Ein Beispiel hierfür sind PVP-Heparin-Komplexe, wie beispielsweise in US-A-4,239,664 beschrieben, auf die hier explizit Bezug genommen wird. Des weiteren kommen als solche Polyvinylpyrrolidonderivate Alkyl-substituierte Polymere, beispielsweise (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-substituierte Derivate des Polyvinylpyrrolidons, in Frage. Die Alkylsubstitution kann dabei sowohl am Alkylpolymergrundgerüst als auch am Pyrrolidonring vorgesehen sein.

Das Polymer auf Polyalkylenglykol-Basis kann beispielsweise aus Polyethylenglykol (PEG) oder Polypropylenglykol ausgewählt sein.

Als Polymersubstrat können jegliche, insbesondere in der Medizintechnik üblicherweise verwendeten Polymere bzw. Copolymere verwendet werden, um erfindungsgemäß mit einer Hydrogelschicht versehen zu werden. Vorzugsweise können als Polymersubstrat, auf welches erfindungsgemäß eine Hydrogelschicht aufgebracht wird, Polymermaterialien, ausgewählt aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat oder Polyurethan oder Gemischen bzw. Copolymeren davon, eingesetzt werden. Des weiteren können beispielsweise hierfür auch SEBS-Polymersubstrate verwendet werden. Das zu beschichtende Polymer-substrat kann dabei ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether sein oder mindestens einen Teil davon bilden.

Die in der Hydrogel-bildenden Zusammensetzung eingesetzten Konzentrationen an Hydrogel-bildendem Polymer und Initiatorverbindung unterliegen ebenfalls keiner spezifischen Beschränkung. Die Konzentrationen sollten jedoch hoch genug sein, um die beschriebenen Oberflächeneigenschaften zu gewährleisten und eine nicht auswaschbare Hydrogelschicht zu bilden. Die Viskosität der Hydrogel-

bildenden Zusammensetzung sollte für das anzuwendende Beschichtungsverfahren entsprechend geeignet sein. Die genau einzusetzende Konzentration kann dabei von einem Fachmann entsprechend gewählt werden. Beispielsweise wird bei Verwendung einer 1 Gew.-% bis 10 Gew.-%igen Lösung von Polyvinylpyrrolidon (K-Wert von 120) in Ethanol oder Dimethylacetamid die Initiatorverbindung üblicherweise in einer Menge von 0,1 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf die Hydrogelbildende Zusammensetzung, verwendet. Die genaue Konzentration hängt dabei beispielsweise von der Löslichkeit des Initiators und des Hydrogelbildenden Polymers im jeweils verwendeten Lösungsmittel ab.

10

Üblicherweise umfaßt die Hydrogelbildende Zusammensetzung neben dem mindestens einen Hydrogelbildenden Polymer und der mindestens einen Initiatorverbindung ein oder mehrere Lösungsmittel. Die Wahl des Lösungsmittels unterliegt dabei keiner Beschränkung. Beispielhaft können hier Methanol, Ethanol, Dimethylacetamid, Acetonitril, etc., bzw. deren Gemische angeführt werden. Initiatorverbindung und Hydrogelbildendes Polymer sollten dabei im gleichen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelsystem löslich sein, um eine homogene Verteilung von Hydrogelbildendem Polymer und Initiator in der getrockneten Reaktandenschicht zu gewährleisten.

20

Im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Immobilisierung des entsprechenden Hydrogels mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung eingesetzt. Unter einer nicht-toxischen bzw. physiologisch unbedenklichen Photoinitiatorverbindung wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung eine Verbindung mit einem LD<sub>50</sub> (Ratte) von  $\geq 500$  mg/kg, günstiger  $\geq 950$  mg/kg und am günstigsten  $\geq 2000$  mg/kg verstanden. Vorzugsweise ist die nicht-toxische Photoinitiatorverbindung eine solche Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren Derivate sowie Nicotinsäureamid (Vitamin B<sub>3</sub>) und dessen Derivate und Thioxanthon. Als Flavin-Derivate können insbesondere die in N<sup>10</sup>-Position substituierten (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkyl- und (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)Alkoxy-Derivate sowie Riboflavin angeführt werden. Als Flavon-Derivate können beispielsweise Rutin (Quercetin-3-rutinosid) und Morin (2',3,4',5,7-

30

Pentahydroxyflavon) angeführt werden. Als Flavonoid-Derivate können beispielsweise Verbindungen aus der Gruppe der Flavonole, Flavanole, Flavanone, Anthocyane und Isoflavonoide angeführt werden, soweit sie physiologisch unbedenklich sind. Besonders bevorzugt wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung  
5 Riboflavin, Rutin (Quercetin-3-rutinosid), Morin (2',3,4',5,7-Pentahydroxyflavone) und Nicotinsäureamid, am bevorzugtesten Nicotinsäureamid, eingesetzt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde überraschenderweise festgestellt, daß nicht-toxische Photoiniatorverbindungen wie insbesondere solche, ausge-  
10 wählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren Derivate sowie Nicotinsäure und deren Derivate und Thioxanthon, nicht nur als Photoiniator zur Polymerisation von ungesättigten Monomeren in homogener Lösung geeignet sind, sondern auch als Photoiniator zur Immobilisierung von bereits fertigen, polymeren Hydrogelen auf Polyvinylpyrrolidon-, Polyalkylenglykol-  
15 , Polyvinylalkohol-, Polyethylenimin- oder Polyvinylamin-Basis auf entsprechenden Polymeroberflächen geeignet sind. Dazu wird eine Hydrogel-bildende Zusammensetzung von mindestens einem Hydrogel-bildenden Polymer und mindestens einer nicht-toxischen Photoiniatorverbindung, wie insbesondere einer solchen, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und  
20 deren Derivate sowie Nicotinsäure und deren Derivate und Thioxanthon, auf einer Polymeroberfläche mit elektromagnetischer Strahlung vorzugsweise im ultravioletten bis sichtbaren Bereich des Spektrums behandelt. Derart erzeugte, erfindungsgemäße Hydrogelbeschichtungen sind danach auf der Polymersubstratoberfläche immobilisiert, d.h. weder durch kochendes Wasser noch durch einen  
25 Autoklavierprozeß von der Polymeroberfläche zu entfernen. Ohne daran gebunden zu sein, deuten diese Eigenschaften möglicherweise auf eine kovalente Verknüpfung der Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche hin, so daß eine Freisetzung solcher Polymere gerade bei Blutkontakt minimiert wird. Die derart behandelte Polymersubstratoberfläche wird durch das erfindungsgemäße Aufbringen  
30 eines derartigen Hydrogels hydrophil, was beispielsweise an einer verringerten Oberflächenspannung bzw. höheren Benetzbarkeit durch Wasser erkennbar ist.

Bei Verwendung von insbesondere Riboflavin als Photoinitiator liegt ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung darin, daß die derart behandelte Polymer-substratoberfläche bei Bestrahlung mit ultraviolettem Licht eine Fluoreszenz zeigt, die besonders günstig zur Qualitätskontrolle der Hydrogelbeschichtung verwendet werden kann. Ohne den zugrunde liegenden Mechanismus theoretisch beschreiben zu wollen, kann das Vorliegen der Fluoreszenz darauf hinweisen, daß das erfindungsgemäß als Initiatorverbindung eingesetzte Riboflavin, dessen Fluoreszenzeigenschaften bekannt sind, in die Hydrogelschicht eingebaut wird.

- 10 Das gleichzeitige Vorliegen des Hydrogel-bildenden Polymers in der Hydrogelschicht kann beispielsweise bei der Verwendung von Polymeren auf PVP-Basis auch durch die Komplexbildungsfähigkeit des PVP mit verschiedenen Farbstoffen nachgewiesen werden. So bildet bekanntlich eine Iod/Iod-Kalium Lösung, die auch als Lugol'sches Reagenz bekannt ist, einen bräunlich gefärbten Komplex mit
- 15 PVP. Das bekannte Dragendorff-Reagenz bildet einen Komplex von orangebrauner Farbe mit PVP. Beide Farbreaktionen sind auf beispielsweise PVP/Riboflavin beschichteten Oberflächen positiv. Wird eine Beschichtungszusammensetzung bzw. Hydrogel-bildende Zusammensetzung ohne eine entsprechende Photoinitiatorverbindung verwendet, so wird keine haftende Hydrogelschicht nach der UV-Bestrahlung erhalten. Wird die erfindungsgemäß eingesetzte
- 20 Initiatorverbindung durch ein APS/TEMED Initiatorsystem ersetzt, so wird ebenfalls keine haftende Hydrogelschicht auf beispielsweise PVP-Basis erhalten.

- Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein Polymersubstrat,
- 25 das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist, wobei die Hydrogelschicht weiter mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung, vorzugsweise eine solche, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren Derivate sowie Nicotinsäureamid und dessen Derivate und Thioxanthon, enthält. Ein
- 30 solches Polymersubstrat ist durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlich. Als Polymersubstrat können die vorstehenden Polymermaterialien eingesetzt werden. Das zu beschichtende Polymersubstrat kann dabei ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether sein oder mindestens einen Teil davon bilden.

Die vorliegende Erfindung wird unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele näher erläutert.

## 5 Beispiele

### Beispiel 1

Riboflavin (Sigma, R-7649, EC NO 201-5071) wurde in absolutem Ethanol bis zur  
10 Sättigung bei Raumtemperatur gelöst und die nicht gelösten Anteile wurden abfil-  
triert. In dieser Lösung wurde PVP K120 (ISP) mit einem Massenanteil von 4%  
gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht  
und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm  
(Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 120 Sekunden bestrahlt. Der Ab-  
15 stand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60  
Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei  
121°C überströmt. Die Hydrogelschicht konnte dann durch ihre Fluoreszenz oder  
die Anfärbbarkeit mit Iod/Iod-Kalium bzw. mit dem Dragendorff-Reagenz nachge-  
wiesen werden.

20

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis  
unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie  
beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-  
Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

25

### Beispiel 2

Eine wie in Beispiel 1 hergestellte Hydrogel-bildende Beschichtungslösung unter  
Verwendung von DMAC als Lösungsmittel wurde durch eine Stempelmaschine  
30 der Firma Tampoprint auf den Polyurethanverguß eines Hämodialysators aufge-  
bracht und in der Wärme getrocknet. Nach der UV-VIS-Bestrahlung konnte eine  
PVP-Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche nachgewiesen werden, die auto-

klavierbar war, d.h. durch einen Autoklavierprozeß von der Polymersubstratoberfläche nicht zu entfernen war.

### Beispiel 3

5

Eine wie in Beispiel 1 hergestellte Hydrogel-bildende Beschichtungslösung unter Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel wurde mittels eines Spincoating-Verfahrens gleichmäßig auf den Innenraum der Dialysatkappe (Bereich mit Blutkontakt) eines Hämodialysators verteilt, getrocknet und mit UV-VIS-Licht entsprechend bestrahlt. Das Material der Dialysatkappe war Polypropylen oder Polycarbonat, das gegebenenfalls vor dem Auftrag der Hydrogel-bildenden Lösung durch eine Coronabehandlung aktiviert worden war. Nach der UV-VIS-Bestrahlung konnte eine PVP-Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche nachgewiesen werden, die autoklavierbar war, d.h. durch einen Autoklavierprozeß bzw. Kochen mit Wasser von der Polymersubstratoberfläche nicht zu entfernen war.

15

### Beispiel 4

20

Morin (2',3,4',5,7-Pentahydroxyflavon) wurde bei Raumtemperatur bis zur Sättigung in absolutem Ethanol gelöst und die nicht gelösten Anteile abfiltriert. In dieser Lösung wurde PVP K120 (ISP) mit einem Masseanteil von 4% gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 120 s bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.

25

30

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

### Beispiel 5

5 Rutin (Quercetin-3-rutinosid) wurde bei Raumtemperatur bis zur Sättigung in absolutem Ethanol gelöst und die nicht gelösten Anteile abfiltriert. In dieser Lösung wurde PVP K120 (ISP) mit einem Masseanteil von 4% gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 120 s bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100  
10 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.

15 Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

### 20 Beispiel 6

Es wurde eine 4%-ige PVP K120 (ISP)/Isopropanol-Lösung hergestellt. Anschließend wurden 0,33 g Nicotinsäureamid in 100 g dieser Lösung gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem  
25 Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 60 s im Lampenfokus bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem  
30 Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie

- 12 -

beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

5 Ferner wurde ein Schlauch aus Polyvinylchlorid bzw. Polypropylen mit der in Beispiel 6 hergestellten Hydrogel-bildenden Beschichtungslösung in Ethanol gefüllt und nach ihrer Entfernung in dünner Schicht getrocknet. Nach der UV-VIS-Bestrahlung konnte eine PVP-Hydrogelschicht auf der Polymeroberfläche nachgewiesen werden, die autoklavierbar war, d.h. durch einen Autoklavierprozeß bzw. Kochen mit Wasser für 1 h von der Schlauchinnenoberfläche nicht zu entfernen  
10 war.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dabei nicht auf Schläuche einer bestimmten Geometrie bzw. einer bestimmten Materialzusammensetzung beschränkt. Grundsätzlich kommt jedes Material in Frage, auf dem sich in der beschriebenen Weise  
15 eine Hydrogelschicht mit den beschriebenen Eigenschaften immobilisieren läßt. Voraussetzung ist die Zugänglichkeit der PVP-Polymer/Initiator-Reaktandenschicht für die eingesetzte Wellenlänge und die Erzielbarkeit einer hinreichend hohen Intensität der elektromagnetischen Strahlung. Neben der Hydrogelschicht im Inneren eines Schlauches kann selbstverständlich auch eine Hydrogelschicht auf der Außenseite eines Schlauches erzeugt werden.  
20

#### Beispiel 7

Es wurde eine 4%-ige PVP K120 (ISP)/Isopropanol-Lösung hergestellt. Anschließend wurden 0,33 g Thioxanthon in 100 g dieser Lösung gelöst. Diese Beschichtungslösung wurde auf Polymeroberflächen aufgebracht und nach dem Trocknen mit UV-VIS-Licht der Wellenlänge 170 bis 600 nm (Gerät: Fusion 300, Lampe D-Strahler) für 1 bis 60 s im Lampenfokus bestrahlt. Der Abstand zur UV-VIS-Lampe betrug 100 mm. Die Oberflächen wurden dann für 60 Minuten in destilliertem  
25 Wasser gekocht oder für 40 Minuten mit Wasserdampf bei 121°C überströmt. Die resultierenden Oberflächen waren hydrophil und konnten mit dem Dragendorff-Reagenz angefärbt werden.  
30

Weder die Wahl des Lösungsmittels, noch die Wahl des Polymers auf PVP-Basis unterliegen dabei einer Beschränkung. Es können auch andere Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylacetamid (DMAC) und deren Gemische bzw. PVP-

5 Polymere mit anderen K-Werten eingesetzt werden.

### Ansprüche

- 5 1. Verfahren zur Immobilisierung eines polymeren Hydrogels auf einer Polymersubstratoberfläche, wobei eine Zusammensetzung, umfassend mindestens ein Hydrogel-bildendes Polymer und mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung, unter Bildung einer Hydrogelschicht mindestens  
10 bereichsweise auf die Oberfläche eines Polymersubstrats aufgebracht wird und anschließend die Hydrogelschicht einer Behandlung mit elektromagnetischer Strahlung unterworfen wird, so daß das Hydrogel auf der Polymersubstratoberfläche unter Bildung einer Hydrogelschicht darauf immobilisiert wird.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei zur Immobilisierung elektromagnetische Strahlung im ultravioletten bis sichtbaren Bereich des Spektrums, vorzugsweise im Bereich von 170 nm bis 600 nm, eingesetzt wird.
- 20 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Hydrogel-bildende Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-, Polyalkylenglykol-, Polyvinylalkohol-, Polyethylenimin- oder Polyvinylamin-Basis ist.
- 25 4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das Polymer auf Polyvinylpyrrolidon-Basis Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylpyrrolidon enthaltende Copolymere, Derivate des Polyvinylpyrrolidons sowie deren Copolymere einschließt.
- 30 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Polymersubstrat aus einem Polymermaterial, ausgewählt aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, SEBS oder Polyurethan oder Gemischen davon, aufgebaut ist.

- 15 -

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Polymersubstrat ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether ist oder mindestens einen Teil davon bildet.
- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die nicht-toxische Photoinitiatorverbindung aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren Derivate sowie Nicotinsäureamid und dessen Derivate und Thioxanthon, ausgewählt ist.
- 10 8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Initiatorverbindung Riboflavin, Morin, Rutin oder ein Gemisch davon ist.
9. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Initiatorverbindung Nicotinsäureamid ist.
- 15 10. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die Initiatorverbindung Thioxanthon ist.
11. Polymersubstrat, das mindestens bereichsweise auf dessen Oberfläche eine polymere Hydrogelschicht immobilisiert aufweist, wobei die Hydrogelschicht weiter mindestens eine nicht-toxische Photoinitiatorverbindung enthält.
- 20 12. Polymersubstrat nach Anspruch 11, wobei die nicht-toxische Photoinitiatorverbindung aus der Gruppe, bestehend aus Flavinen, Flavonen, Flavonoiden und deren Derivate sowie Nicotinsäureamid und dessen Derivate und Thioxanthon, ausgewählt ist.
- 25 13. Polymersubstrat nach Anspruch 12, wobei das Polymersubstrat aus einem Polymermaterial, ausgewählt aus Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polycarbonat, SEBS oder Polyurethan oder Gemischen davon, aufgebaut ist.
- 30

- 16 -

14. Polymersubstrat nach Anspruch 12 oder 13, wobei das Polymersubstrat ein Dialysator, Schlauch, Katheter, Stent oder Urether ist oder mindestens einen Teil davon bildet.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/03/08180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61L29/08 A61L29/14 A61L31/10 A61L31/14 G03F7/028

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61L G03F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, COMPENDEX, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 766 160 A (SCHNEIDER MICHEL ET AL) 23 August 1988 (1988-08-23) column 4, line 44 - line 61 example 3 claims	1,2,5-7, 10-14
X	US 6 410 645 B1 (PATHAK CHANDRASHEKHAR P ET AL) 25 June 2002 (2002-06-25) column 7, line 5 - line 28 column 10, line 13 - line 26 column 12, line 4 - line 26 examples 1,4	1-3,6,7, 11,12,14

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2003

Date of mailing of the international search report

26/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fey-Lamprecht, F

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/03/08180

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/024697 A1 (BARON RICHARD CARLTON ET AL) 27 September 2001 (2001-09-27) page 2, left-hand column, line 12 - line 43 page 3, left-hand column, line 6 - line 34 example 1 claims ---	1-4, 7, 10-12
P, X	WO 03 055611 A (CHUDZIC STEPHEN J ; STUCKE SEAN M (US); SURMODICS INC (US); SWAN DA) 10 July 2003 (2003-07-10) page 8, line 3 - page 10, line 3 page 15, line 4 - page 16, line 2 example 11 claims -----	1-7, 10-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/03/08180

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4766160	A	23-08-1988	AU 593824 B2	22-02-1990
			AU 6041686 A	29-01-1987
			CA 1266746 A1	13-03-1990
			DE 3671024 D1	13-06-1990
			EP 0214089 A1	11-03-1987
			JP 62022864 A	31-01-1987
US 6410645	B1	25-06-2002	US 6201065 B1	13-03-2001
			US 2002151650 A1	17-10-2002
			CA 2228118 A1	13-02-1997
			EP 0842209 A2	20-05-1998
			JP 11510837 T	21-09-1999
			WO 9705185 A2	13-02-1997
US 2001024697	A1	27-09-2001	AU 9627298 A	12-04-1999
			WO 9915917 A1	01-04-1999
			EP 1023617 A1	02-08-2000
			JP 2001517731 T	09-10-2001
			TW 396187 B	01-07-2000
			ZA 9808670 A	23-03-1999
WO 03055611	A	10-07-2003	US 2003165613 A1	04-09-2003
			WO 03055611 A1	10-07-2003

# INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/03/08180

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L29/08 A61L29/14 A61L31/10 A61L31/14 G03F7/028

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L G03F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data, COMPENDEX, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 766 160 A (SCHNEIDER MICHEL ET AL) 23. August 1988 (1988-08-23) Spalte 4, Zeile 44 - Zeile 61 Beispiel 3 Ansprüche	1,2,5-7, 10-14
X	US 6 410 645 B1 (PATHAK CHANDRASHEKHAR P ET AL) 25. Juni 2002 (2002-06-25) Spalte 7, Zeile 5 - Zeile 28 Spalte 10, Zeile 13 - Zeile 26 Spalte 12, Zeile 4 - Zeile 26 Beispiele 1,4	1-3,6,7, 11,12,14

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fey-Lamprecht, F

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/03/08180

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2001/024697 A1 (BARON RICHARD CARLTON ET AL) 27. September 2001 (2001-09-27) Seite 2, linke Spalte, Zeile 12 - Zeile 43 Seite 3, linke Spalte, Zeile 6 - Zeile 34 Beispiel 1 Ansprüche	1-4,7, 10-12
P,X	WO 03 055611 A (CHUDZIC STEPHEN J ;STUCKE SEAN M (US); SURMODICS INC (US); SWAN DA) 10. Juli 2003 (2003-07-10) Seite 8, Zeile 3 -Seite 10, Zeile 3 Seite 15, Zeile 4 -Seite 16, Zeile 2 Beispiel 11 Ansprüche	1-7, 10-14

# INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/03/08180

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4766160 A	23-08-1988	AU 593824 B2	22-02-1990
		AU 6041686 A	29-01-1987
		CA 1266746 A1	13-03-1990
		DE 3671024 D1	13-06-1990
		EP 0214089 A1	11-03-1987
		JP 62022864 A	31-01-1987
US 6410645 B1	25-06-2002	US 6201065 B1	13-03-2001
		US 2002151650 A1	17-10-2002
		CA 2228118 A1	13-02-1997
		EP 0842209 A2	20-05-1998
		JP 11510837 T	21-09-1999
		WO 9705185 A2	13-02-1997
US 2001024697 A1	27-09-2001	AU 9627298 A	12-04-1999
		WO 9915917 A1	01-04-1999
		EP 1023617 A1	02-08-2000
		JP 2001517731 T	09-10-2001
		TW 396187 B	01-07-2000
		ZA 9808670 A	23-03-1999
WO 03055611 A	10-07-2003	US 2003165613 A1	04-09-2003
		WO 03055611 A1	10-07-2003